

# 噻环乙胺对大鼠不同脑区 AC 活性及 cAMP 含量的动态影响

范宏刚, 卢德章, 张建涛, 胡 魁, 王洪斌\*  
(东北农业大学动物医学学院, 哈尔滨 150030)

**摘要:** 为研究噻环乙胺对大鼠不同脑区腺苷酸环化酶(AC)活性及 3',5'-环腺苷酸(cAMP)含量的动态影响, 将 168 只 SD 大鼠随机均分为 2 大组, 分别测定脑 AC 活性及 cAMP 含量。每大组分为对照组和低、高剂量噻环乙胺组(腹腔注射 30、60 mg · kg<sup>-1</sup>), 每个剂量组又随机均分为麻醉组、恢复 I 组和恢复 II 组 3 个亚组。用放射免疫法测定脑组织 AC 活性、cAMP 含量。结果表明: 在两剂量的麻醉组不仅大脑皮层、丘脑的 AC 活性明显增强, 而且上述脑区 cAMP 含量显著升高(与对照组相比,  $P < 0.05$ )。在高、低剂量的恢复 I 组上述两脑区的 AC 活性、cAMP 含量均有不同程度的下降, 其中高剂量组下降极显著(与麻醉组相比,  $P < 0.01$ ), 恢复 II 组明显下降(与麻醉组相比,  $P < 0.01$ )。两剂量组对大鼠海马、脑干及小脑等脑区的 AC 活性、cAMP 含量均无明显的影响。结果提示: AC、cAMP 可能在噻环乙胺全麻作用产生的分子机理中发挥重要作用。噻环乙胺麻醉作用可能与提高大脑皮层、丘脑的 AC 活性, 增加 cAMP 含量相关。

**关键词:** 噻环乙胺; AC; cAMP; 分子机理; 信号转导

中图分类号: S859.791

文献标识码: A

文章编号: 0366-6964(2009)04-0584-05

## Dynamic Effect of Tiletamine on AC Activity and cAMP Content in Different Brain Regions of Rats

FAN Hong-gang, LU De-zhang, ZHANG Jian-tao, HU kui, WANG Hong-bin\*

(College of Veterinary Medicine, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

**Abstract:** To observe the dynamic effects of tiletamine on AC activity and cAMP content in different brain regions of rats, 168 SD rats were randomly divided into two groups, and the activity of AC and the cAMP content were measured respectively. Every group was divided into control group, high dose group (ip tiletamine 60 mg · kg<sup>-1</sup>) and low dose group (ip tiletamine 30 mg · kg<sup>-1</sup>). The group was divided into three subgroups of maintenance of anesthesia, recovery from anesthesia I and recovery from anesthesia II according to their anesthesia state. The activity of AC and the cAMP content were measured by radioimmunoassay (RIA). The results of experiment showed that in the high and low dose maintenance of anesthesia groups, the AC activity in cerebral cortex and thalamus were obviously increased, and the cAMP content in above-mentioned regions were also obviously increased (compared with the control group,  $P < 0.05$ ). In the recovery from anesthesia I groups of high dose group and low dose group, the activity of AC and the cAMP content were decreased at different degree, and the high dose group was decreased obviously (compared with maintenance of anesthesia group,  $P < 0.01$ ). In the recovery from anesthesia II, they were obviously decreased (compared with maintenance of anesthesia group,  $P < 0.01$ ). Two dose groups have insignificant effect on the AC activity and the cAMP content in hip-

收稿日期: 2008-05-22

基金项目: 国家自然科学基金项目(30671552); 黑龙江省自然科学基金重点项目(ZJN0503-01)

作者简介: 范宏刚(1976-), 男, 黑龙江哈尔滨人, 讲师, 博士, 主要从事动物麻醉与镇痛研究, E-mail: fanhonggang@yahoo.com.cn

\* 通讯作者: 王洪斌(1958-), 男, 教授, 博士生导师, E-mail: hbwang@neau.edu.cn

pocampus, brain stem, and cerebellum. The results suggested that the AC activity and the cAMP content might play an important part in the molecular mechanisms of general anesthesia mediated by tiletamine. The anesthetic action of tiletamine might relate to enhance the activity of AC and increase the cAMP content in the cerebral cortex and thalamus.

**Key words:** tiletamine; AC; cAMP; molecular mechanism; signal transduction

近年来,“突触学说”逐渐成为全麻作用原理的研究热点,认为全麻状态的产生主要与全麻药影响突触的电-化学传递过程有关。cAMP 是一种普遍存在于细胞内的第二信使。在细胞内,cAMP 通过激活依赖于 cAMP 的蛋白激酶 A(PKA)而发挥其生理效应<sup>[1]</sup>。cAMP 可调节突触部位的神经递质受体与电压门控性离子通道,因而在调节细胞功能(如神经兴奋性、突触传递等)方面具有重要作用<sup>[2]</sup>。噻环乙胺(Tiletamine)为苯环已哌啶类静脉全麻药。该药在国外较早地应用于兽医麻醉领域,常与噻拉嗪、美托咪啶、唑拉西洋及乙酰丙嗪等药物复合使用。目前将其与唑拉西洋 1:1 复合制成(Telazol 合剂),是国外应用于宠物、野生动物及实验用小动物最为广泛的复方麻醉合剂<sup>[3-6]</sup>。近年来随着国内动物医疗水平的提高及氯胺酮、曲马多、埃托菲等药物被列为管制药品,噻环乙胺逐渐被引入到国内动物临床麻醉中,并具有广阔的应用前景,但由于对其全麻机理不甚了解,影响了其在国内动物医学领域的深度开发和广泛应用。作者通过观察大鼠不同脑区 AC 活性及 cAMP 含量,拟从胞内信号转导方面揭示噻环乙胺全麻作用可能的分子机理。

## 1 材料与方 法

### 1.1 实验材料

盐酸噻环乙胺购自法国维克公司(纯度 99.83%),cAMP 测定试剂盒由上海中医药大学核医学实验室提供;Avanti™ 30Centrifuge 高速冷冻离心机(Japanese Beckman Company)、SN-6958 型智能放免  $\gamma$  计数器(上海核辐日环光电仪器有限公司)、膜式电动吸引器(天津市医疗器械二厂)、Germany;C-10 型精密 pH 计(Fisher 公司)、202-1A 型恒温干燥箱(天津市泰斯特仪器有限公司)、微量移液器(芬兰勃雷公司)等。

### 1.2 试验方法

1.2.1 实验动物及分组 168 只 180~200 日龄 Sprague Dawley(SD)大鼠,雌雄各半,体质量 200~300 g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供。先

随机均分为 2 大组,一组测定脑 AC 活性,另一组测定脑 cAMP 含量。每大组先取 12 只大鼠为对照组,其余随机均分为高、低剂量组,分别腹腔注射(ip)噻环乙胺 60、30  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每个剂量组又随机均分为麻醉组、恢复 I 组和恢复 II 组 3 个亚组。对照组 ip 生理盐水 10  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,5 min 后断头取材,其它组均 ip 噻环乙胺(用前稀释成 10  $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,以与对照组等容)。麻醉组在大鼠翻正反射消失后立即断头取材,恢复 I 组在大鼠翻正反射恢复后断头取材,恢复 II 组在大鼠直线爬行后断头取材。

1.2.2 AC 活性测定 断头后迅速在生理盐水瓶面上取脑,用 4  $^{\circ}\text{C}$  生理盐水将脑上的血迹冲洗干净,分离双侧大脑皮层、海马、小脑、脑干、丘脑,立即液氮冷冻保存,待测。取不同脑区的脑组织置预冷的匀浆介质内(Tris-HCl 50  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,EGTA 1  $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,pH 7.4),匀浆,3 500  $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 20 min,按文献<sup>[7]</sup>测定各脑区 AC 活性,以每分钟毫克蛋白催化 ATP 生成 cAMP 的量表示酶的活性。

1.2.3 cAMP 含量测定 精确称取 50 mg 组织,按试剂盒说明书提供的方法对样品进行处理。测量时,将提取好的小脑样品溶于 2 mL 醋酸缓冲液中,取 50  $\mu\text{L}$  再加入 2.5 mL 醋酸缓冲液充分溶解混匀后,取 100  $\mu\text{L}$  上样测量,大脑、脑干和海马提取样品溶于 2 mL 醋酸缓冲液中,取 50  $\mu\text{L}$  再加入 2 mL 醋酸缓冲液充分溶解混匀后,取 100  $\mu\text{L}$  上样测量,放射免疫法测定 cAMP 的含量。

1.2.4 统计分析 数据以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。用 SPSS 13.0 统计分析软件,对数据进行 LSD 多重分析比较, $P < 0.05$  为差异显著, $P < 0.01$  为差异极显著。

## 2 结果与分析

### 2.1 行为学变化

大鼠 ip 注射噻环乙胺后,麻醉过程中其行为学变化主要表现在翻正反射、体动及爬行等方面,不同剂量组间呈现出一定的剂量依赖性变化趋势,即高剂量组所受到的麻醉抑制作用较低剂量组明显<sup>[8]</sup>。

## 2.2 噻环乙胺对大鼠不同脑区 AC 活性的影响

大鼠 ip 30 mg · kg<sup>-1</sup> 噻环乙胺后, 麻醉组大脑皮层、丘脑的 AC 活性明显升高, 分别较对照组升高 15.66% ( $P < 0.05$ )、12.07% ( $P < 0.05$ ), 差异显著。在恢复 I 组上述 2 个脑区的 AC 活性有不同程度的恢复, 到恢复 II 组时大脑皮层、丘脑的 AC 活性显著下降 (与麻醉组相比,  $P < 0.01$ ), 其中丘脑的 AC 活性明显低于对照组 ( $P < 0.05$ )。大鼠 ip 60 mg · kg<sup>-1</sup> 噻环乙胺后, 在麻醉组大脑皮层、丘脑的

AC 活性显著升高, 分别较对照组升高 17.68% ( $P < 0.01$ )、20.55% ( $P < 0.01$ ), 差异极显著, 而在恢复 I 组和恢复 II 组大脑皮层和丘脑的 AC 活性逐渐降低, 与麻醉组相比, 差异极显著 ( $P < 0.01$ ), 同时与对照组相比, 差异不显著 ( $P > 0.05$ )。高、低两剂量组不同脑区间的 AC 活性比较发现, 各部脑区均无明显的变化。在不同剂量噻环乙胺麻醉全过程中海马、小脑和脑干 AC 活性无明显变化。结果见表 1。

表 1 噻环乙胺对大鼠不同脑区 AC 活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

		nmol · mg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup>				
		大脑皮层	海马	小脑	脑干	丘脑
		Cerebral cortex	Hippocampus	Cerebellum	Brain stem	Thalamus
低剂量组 Low dose group	对照组 Control group	21.27 ± 2.35	24.15 ± 2.05	38.53 ± 3.41	31.78 ± 2.28	27.83 ± 2.38
	麻醉组 Anesthesia group	24.60 ± 2.84*	22.97 ± 2.20	36.41 ± 4.51	31.07 ± 2.54	31.19 ± 2.67*
	恢复 I 组 Recovery I group	21.83 ± 2.92	24.68 ± 2.18	37.15 ± 3.41	32.20 ± 2.65	26.48 ± 2.73
	恢复 II 组 Recovery II group	20.17 ± 2.48▲▲	22.85 ± 2.84	38.91 ± 3.19	31.28 ± 2.94	24.11 ± 2.64*▲▲
高剂量组 High dose group	对照组 Control group	21.27 ± 2.35	24.15 ± 2.05	38.53 ± 3.41	31.78 ± 2.28	27.83 ± 2.38
	麻醉组 Anesthesia group	25.03 ± 1.60**	23.84 ± 3.22	36.36 ± 3.95	32.41 ± 3.07	33.55 ± 2.51**
	恢复 I 组 Recovery I group	20.45 ± 2.24▲▲	23.73 ± 2.90	36.51 ± 3.30	31.59 ± 3.24	26.02 ± 2.88▲▲
	恢复 II 组 Recovery II group	19.12 ± 2.24▲▲	25.66 ± 2.22	37.50 ± 3.79	30.86 ± 2.91	24.83 ± 2.73▲▲

与对照组比较, \* .  $P < 0.05$ , \*\* .  $P < 0.01$ ; 与低剂量组比较, # .  $P < 0.05$ , ## .  $P < 0.01$ ; 与麻醉组比较, ▲ .  $P < 0.05$ , ▲▲ .  $P < 0.01$ 。下表同 Maintenance of anesthesia group is abbreviated to Anesthesia group; Recovery from anesthesia I / II group is abbreviated to Recovery I / II group. Compared with control group, \* .  $P < 0.05$ , \*\* .  $P < 0.01$ ; Compared with low dose group, # .  $P < 0.05$ , ## .  $P < 0.01$ ; Compared with maintenance of anesthesia group, ▲ .  $P < 0.05$ , ▲▲ .  $P < 0.01$ . The same as below

从表 1 看出, 不论是高剂量组还是低剂量组, 大脑皮层、丘脑的 AC 活性变化趋势与大鼠行为学变化<sup>[3]</sup> 呈现一定的相关性 (即大鼠进入麻醉状态, AC 活性显著增强, 之后在大鼠从麻醉中逐渐恢复后 AC 活性相应下降)。而海马、小脑和脑干的等脑区 AC 活性变化趋势与大鼠行为学变化相比较无明显规律。

## 2.3 噻环乙胺对大鼠不同脑区 cAMP 含量的影响

大鼠 ip 30 mg · kg<sup>-1</sup> 噻环乙胺后麻醉组大脑皮层、丘脑的 cAMP 含量明显升高, 分别较对照组升高 21.40% ( $P < 0.05$ )、15.22% ( $P < 0.05$ ), 差异显著。随后上述 2 个脑区的 cAMP 含量逐渐下降, 到恢复 II 组大脑皮层、丘脑的 cAMP 含量明显低于麻醉组 ( $P < 0.01$ )。大鼠 ip 60 mg · kg<sup>-1</sup> 噻环乙胺后, 在麻醉组大脑皮层、丘脑的 cAMP 含量显著升高, 分别较对照组升高 38.46% ( $P < 0.01$ )、42.45% ( $P < 0.01$ ), 差异极显著, 而在恢复 I 组和恢复 II 组

大脑皮层及丘脑的 cAMP 含量显著降低, 与麻醉组相比, 差异极显著 ( $P < 0.01$ )。高、低两剂量组同一脑区相应亚组的 cAMP 含量进行比较发现, 除高剂量的麻醉组大脑皮层、丘脑 cAMP 含量显著高于低剂量麻醉组外 ( $P < 0.05$ ), 其余均无明显的变化。在噻环乙胺麻醉全过程中海马、小脑和脑干等 3 个脑区的 cAMP 含量无明显变化。结果见表 2。

从表 2 看出, 不论是高剂量组还是低剂量组, 大脑皮层和丘脑 cAMP 含量变化趋势与大鼠行为学变化也呈现一定的相关性 (与 AC 活性的变化规律相似), 且在麻醉组噻环乙胺促进 cAMP 释放的作用呈现剂量依赖性增强的趋势。而海马、小脑和脑干等脑区的 cAMP 含量变化趋势与大鼠行为学变化相比较无明显规律。

## 2.4 不同脑区 AC 活性及 cAMP 含量相关性分析

在高、低两剂量噻环乙胺麻醉过程中对不同脑区的 AC 活性及 cAMP 含量进行相关性分析, 结果

表 2 噻环乙胺对大鼠不同脑区 cAMP 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

		pmol · 100 mg <sup>-1</sup>				
		大脑皮层	海马	小脑	脑干	丘脑
		Cerebral cortex	Hippocampus	Cerebellum	Brain stem	Thalamus
低剂量组 Low dose group	对照组 Control group	97.72±12.25	107.51±11.84	217.99±25.91	147.41±13.30	129.81±14.08
	麻醉组 Anesthesia group	118.63±16.05*	108.58±12.21	196.35±24.51	138.88±19.52	149.58±16.94*
	恢复 I 组 Recovery I group	103.29±15.13	111.59±10.00	203.93±11.04	142.39±19.84	116.43±15.58▲▲
	恢复 II 组 Recovery II group	86.65±12.97▲▲	115.38±13.21	197.88±20.74	141.31±21.06	87.45±13.11*▲▲
高剂量组 High dose group	对照组 Control group	97.72±12.25	107.51±11.84	217.99±25.91	147.41±13.30	129.81±14.08
	麻醉组 Anesthesia group	135.30±11.24**#	113.58±16.49	205.91±23.21	149.91±19.16	184.91±18.12**#
	恢复 I 组 Recovery I group	89.46±11.52▲▲	99.76±12.66	197.43±10.17	139.06±17.28	108.09±12.90*▲▲
	恢复 II 组 Recovery II group	76.15±10.95*▲▲	119.05±12.98	207.55±20.91	152.32±14.96	95.72±12.02*▲▲

表明,噻环乙胺麻醉下大脑皮层、丘脑等脑区中 AC 活性与 cAMP 含量之间呈现显著的相关性。而海

马、小脑和脑干等脑区的 AC 活性与 cAMP 含量之间无相关性。结果见表 3。

表 3 不同脑区 AC 活性及 cAMP 含量相关性分析

Fig. 3 Correlation analysis of the activity of AC and cAMP content in different brain regions of rats

	大脑皮层		海马		小脑		脑干		丘脑	
	Cerebral cortex		Hippocampus		Cerebellum		Brain stem		Thalamus	
	AC	cAMP	AC	cAMP	AC	cAMP	AC	cAMP	AC	cAMP
AC	1.000	0.964	1.000	0.002	1.000	0.385	1.000	0.103	1.000	0.978
cAMP	0.964	1.000	0.002	1.000	0.385	1.000	0.103	1.000	0.978	1.000

AC. The activity of AC; cAMP. The cAMP content

### 3 讨 论

**3.1 脊椎动物脑内 cAMP 含量比非神经组织高 10 倍,其可能在抑制兴奋性传递和增加抑制性传递方面起重要作用。以往研究表明:在细胞膜上存在受体、G 蛋白、AC 三种蛋白质;胞外的刺激信号与抑制信号分别为刺激性或抑制性受体(Rs 或 Ri)所接受,通过刺激性或抑制性 G 蛋白(Gs 及 Gi)传递给一个共同的 AC,使其激活或钝化,当 AC 被激活时,在镁离子的参与下,催化 ATP 生成 cAMP,同时生成一个焦磷酸,所形成的 cAMP 作为第二信使,通过一种专一酶—依赖 cAMP 的 PKA 使蛋白质磷酸化,把各种调节信息带到细胞内特定部位,进而调节细胞反应。新近研究表明 cAMP 与 cGMP、钠通道、GABA<sub>A</sub>受体和兴奋性氨基酸受体均有较为复杂关系<sup>[9-11]</sup>。因此,研究全麻药对 cAMP 信使系统的影响,将有助于揭示全麻作用机制。**

**3.2 本研究表明:大鼠 ip 不同剂量的噻环乙胺,在翻正反射消失后(进入麻醉期),不仅大脑皮层、丘脑的 AC 活性明显增强,而且显著提高上述脑区的**

cAMP 含量,在翻正反射恢复后,上述两脑区的 AC 活性及 cAMP 含量呈现不同程度的下降趋势(开始苏醒),到大鼠可直线爬行时(基本苏醒)大脑皮层和丘脑 AC 活性、cAMP 含量明显降低,这种变化趋势与大鼠行为学变化之间呈现出一定的规律性。剂量组间比较结果表明:在麻醉组噻环乙胺促进 cAMP 释放的作用呈现剂量依赖性增强的趋势。另外,对不同脑区的 AC 活性及 cAMP 含量相关性分析结果表明:在噻环乙胺麻醉下大脑皮层及丘脑等脑区中 AC 活性及 cAMP 含量之间呈现极显著的相关性。通过多方面研究表明 AC、cAMP 参与噻环乙胺麻醉过程,且在大脑皮层和丘脑表现出一定的系统性、剂量依赖性、高度相关性等特点。而在噻环乙胺麻醉全过程脑干、海马和小脑等脑区 AC 和 cAMP 均未发生显著变化。

**3.3 噻环乙胺与氯胺酮同属于苯环已哌啶类麻醉药,噻环乙胺主要作用于中枢神经系统(CNS)非特异性 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体,阻断兴奋性神经传导的 NMDA 受体是其产生麻醉作用的主要机制。相关研究资料表明:影响 cAMP 含量可**

以改变 CaN 介导的 NMDA 受体脱磷酸化的恢复, cAMP 及 cAMP 的类似物还能直接影响某些神经元的自发性放电与激动,这可能就是 AC 及 cAMP 在噻环乙胺全麻分子机理中的作用。另外,咪达唑仑、氟马西尼、依托咪酯、异氟醚等麻醉药物均可使大鼠大脑皮层内 cAMP 含量升高,这与本研究的结果相一致<sup>[12-15]</sup>。

**3.4** 目前国内外兽医学领域尚未发现有关噻环乙胺对不同脑区 AC 活性、cAMP 含量影响的文献报道,而仅见关于其同类药物氯胺酮的少量报道。张志龙、李平萍等研究了大鼠 ip 氯胺酮后不同脑区 AC 活性、cAMP 含量的变化,结果表明:在氯胺酮麻醉过程中大脑皮层、丘脑的 AC 活性、cAMP 含量发生显著增高<sup>[16-17]</sup>。这种变化趋势与本试验中对噻环乙胺的研究结果基本一致,表明噻环乙胺与氯胺酮在全麻分子机理方面有相近之处。

然而,研究静脉全麻药的分子机理是一个非常复杂的过程,涉及跨膜细胞信号转导、细胞内信息转导和离子通道等方面的内容。研究 AC、cAMP 只是在细胞内信息转导某一方面揭示噻环乙胺的全麻分子机理,其必然还有更为复杂的分子机理尚未明晰,这需要进行更为深入和全面的研究。

## 4 结 论

AC、cAMP 参与了噻环乙胺的全麻分子学机理的调控,且噻环乙胺的麻醉作用可能与增高大脑皮层及丘脑的 AC 活性、cAMP 含量相关。

### 参考文献:

- [1] SEO J J, LEE J W, LEE W K, et al. Inhibitory effects of ginseng total saponin on up-regulation of cAMP pathway induced by repeated administration of morphine [J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2008, 31(2): 167-170.
- [2] JOSEPH R R, YAZER E, HANAKAWA Y, et al. Prostaglandins and activation of AC/cAMP prevents anoikis in IEC-18 [J]. *Apoptosis*, 2005, 10(6): 1221-1233.
- [3] SELMI A L, MENDES G M, FIGUEIREDO J P, et al. Chemical restraint of peccaries with tiletamine/zolazepam and xylazine or tiletamine/zolazepam and butorphanol [J]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2003, 30 (1): 24-29.
- [4] LUISTO S P, JAMES E B. Etomidate and Telazol [J]. *The veterinary clinics of North America-Small Animal Practice*, 1999, 29: 779-793.
- [5] SWEITZER R A, GHNEIM G S, GARDNER I A. Immobilization and physiological parameters associated with chemical restraint of wild pigs with Telazol and xylazine hydrochloride [J]. *Journal of Wildlife Diseases*, 1997, 32(2): 198-205.
- [6] BENTSON K L, CAPITANIO J P, MENDOZA S P. Cortisol responses to immobilization with Telazol or ketamine in baboons (*Papio cynocephalus/anubis*) and rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *Journal of Medical Primatology*, 2003, 32 (3): 148-160.
- [7] 林曙光, 郑广华, 段小贝. 细胞信号转导系统(基础医学与临床) [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 118-120.
- [8] 王洪斌, 范宏刚, 卢德章, 等. 噻环乙胺对大鼠不同脑区 NOS 活性及 NO 产量和 cGMP 含量的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2008, 39(11): 1599-1605.
- [9] 党立, 王希敏, 韩利文, 等. 环磷酸腺苷的临床应用进展 [J]. 山东科学, 2007, 20(3): 61-64.
- [10] ÜCKERT S, HEDLUND P, WALDKIRCH E, et al. Interactions between cGMP- and cAMP-pathways are involved in the regulation of penile smooth muscle tone [J]. *World Journal of Urology*, 2004, 22(4): 261-266.
- [11] Alexande S, Marianna A P, Svetlana V, et al. Signaling mechanism of relaxin H<sub>2</sub> action [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005, 1041 (1): 305-307.
- [12] 丁海雷, 段世明, 曾因明, 等. 依托咪酯对大鼠脑 cAMP 信号转导系统的影响 [J]. 中国药理学通报, 2001, 17: 718-719.
- [13] 郁丽娜, 段世明, 王 钧, 等. 咪达唑仑和氟马西尼对异丙酚麻醉鼠大脑皮质环腺苷酸含量的影响 [J]. 徐州医学院学报, 2001, 21(5): 347-349.
- [14] 胡兴国, 段世明, 曾因明, 等. 异氟醚对大鼠脑 3', 5'-环腺苷酸含量的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2000, 20(1): 44-46.
- [15] WANG X J, LI Z L, ZHU C G, et al. Effects of activated ACM on expression of signal transducers in cerebral cortical neurons of rats [J]. *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 2007, 27(3): 230-232.
- [16] 张志龙, 曾因明, 王 均, 等. 氯胺酮对大鼠脑内 cAMP 信使系统的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2001, 21: 379.
- [17] 李平萍, 李士云, 李彦东, 等. 氯胺酮对大鼠皮层和丘脑 cAMP 含量的影响 [J]. 山东医药, 2002, 42 (31): 14-15.